

氏名（本籍）	陳 妹		
学位の種類	博 士（理学）		
学位記番号	博 甲 第 10029 号		
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査学術院	理工情報生命学術院		
学位論文題目	Studies on the Novel Molecular Mechanism of Lipolysis and Adipose Tissue Inflammation (脂肪分解と脂肪組織慢性炎症の新規分子機序に関する研究)		
主査	筑波大学准教授	理学博士	坂本 和一
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	徳永 幸彦
副査	筑波大学助教	博士（工学）	鶴田 文憲
副査	筑波大学助教	博士（理学）	櫻井 啓輔

## 論 文 の 要 旨

本論文は、脂肪分解や脂肪組織の慢性炎症の分子メカニズムを解明するために「脂肪分解と脂肪組織慢性炎症の新規分子機序に関する研究」を行い、その成果について述べている。

茶カテキンは優れた抗肥満素材として知られており、とりわけ脂肪蓄積抑制効果に関してはマウスとヒトにおいて数多く報告されている。一方で、肥満が進行した脂肪組織では、脂肪分解が肥満の改善には重要であるが、茶カテキンの脂肪分解作用については十分な知見は得られていない。また、肥満の進行に伴い惹起される脂肪組織慢性炎症に関しては、未だ分子基盤の全容が明らかにされていない。本論文において著者は、慢性炎症に寄与しうる新たな生理シグナルとして、消化管ホルモン GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) に着目した。GIP はグルコース依存的に膵臓β細胞からインスリン分泌を促進し、血糖値の調節に寄与するインクレチンとして知られるが、脂肪組織でも GIP 受容体 (GIPR) が発現し、GIP と肥満との関連性が示唆されている。GIPR 欠損マウスにおいては高脂肪食負荷による肥満が認められないが、脂肪組織における GIPR の具体的な機能については不明な点が多い。本論文で著者は、茶カテキンの脂肪分解作用およびその機序を解明すること、また脂肪組織慢性炎症の病態形成における GIP シグナルの生理的機能を明らかにすることを目的としている。

本論文の第一章で著者は、茶カテキンによる脂肪分解作用を明らかにするため、3T3-L1 培養脂肪細胞を用いて、茶カテキン製剤 (GTCs) がグリセロール及び脂肪酸放出に及ぼす影響を検討している。その結果、茶カテキンはノルエピネフリン (NE) 存在下においてのみ濃度依存的に脂肪分解を亢進した。また、作用機序を検討した結果、茶カテキンによる脂肪分解作用は、脂肪分解酵素 HSL (Hormone sensitive lipase) のリン酸化亢進を伴っていた。さらに著者は、PKA, PKC, PKG 各経路の阻害剤を用いて、茶カテキンによる脂肪分解作用への寄与を調べた。その結果、PKA 阻害剤である H89 濃度依存的に、茶カテキンの脂肪分解促進作用が抑制された。一方、他の経路阻害剤による抑制効果は認められなかった。また、茶カテキンを継続的に 3T3-L1 細胞に暴露することにより、濃度依存的に HSL, ATGL (Adipose triglyceride lipase), Perilipin の遺伝子発現、及びタンパク発現が亢進した。第一章で著者は、茶カテキンは脂肪分解に関連する遺伝子発現、タンパク発現の亢進を促進し、NE シグナル存在下では PKA 依存的 HSL リン

酸化を介して、脂肪分解を促進する作用を有することを明らかにしたと述べている。

本論文の第二章で著者は、脂肪組織における GIP シグナルの機能を明らかにするため、2 型糖尿病モデルマウス db/db を用いて、GIP が脂肪組織の炎症に及ぼす影響を検討している。その結果、著者は、GIP 腹腔内投与により、MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein - 1)、IL6 (Interleukin 6) 遺伝子発現の亢進、マクロファージ浸潤を伴う脂肪組織炎症の亢進、またインスリン感受性の低下が認められたと述べている。さらに著者は、GIP による脂肪組織慢性炎症惹起作用機序の解明のため、3T3-L1 脂肪細胞を用いて、GIP の直接作用について解析した。分化成熟・肥大過程における GIPR の遺伝子発現について検討したところ、GIPR は脂肪細胞の分化初期、成熟期の 2 回にわたり一過性に発現が上昇した。とりわけ、成熟脂肪細胞における GIPR の遺伝子発現は未分化細胞の 200 倍以上に達した。そこで著者は、成熟脂肪細胞における GIP シグナルの生理機能を解析し、GIP は成熟脂肪細胞において IL6 や MCP-1 などの炎症性因子の産生を亢進し、脂肪組織の慢性炎症を助長する可能性を明らかにした。さらに著者は、肥満進行モデルとして、脂肪細胞とマクロファージを共培養し、成熟脂肪細胞における GIPR の発現が一層誘導されることを明らかにした。さらに著者は、低酸素培養 (2% Oxygen) や HIF-1 $\alpha$  活性化剤 (塩化コバルト、Deferoxamine) 添加により GIPR の発現が亢進したことから、GIPR の発現制御に HIF-1 $\alpha$  が関与することが示唆されたと述べている。著者は、HIF-1 $\alpha$  を siRNA 法によりノックダウンしたところ、GIPR の発現上昇が抑制されて GIP による炎症惹起作用 (IL6 発現亢進) が減弱されることを明らかにした。第二章で著者は、GIP が脂肪組織における慢性炎症を惹起すること、また、そのメカニズムとして HIF-1 $\alpha$  を介した GIPR の発現亢進が関与していることを明らかにしたと述べている。

本論文において著者は、茶カテキンが NE 存在下において 3T3-L1 培養脂肪細胞の脂肪分解を亢進することを明らかにした。著者は、茶カテキンは脂肪分解に関連する遺伝子発現、タンパク発現の亢進を促進すること、NE 存在下において茶カテキンは PKA 依存的 HSL のリン酸化を介して、脂肪分解を促進することを明らかにしている。また著者は、GIP がマウスの脂肪組織炎症の亢進やインスリン感受性の低下を惹起し、また脂肪細胞において炎症性因子の産生を亢進することを明らかにした。さらに著者は、マクロファージの浸潤や低酸素環境、HIF-1 $\alpha$  の活性化によって GIPR の発現が亢進し、脂肪組織における炎症形成を促進している可能性を明らかにしたと述べている。

## 審 査 の 要 旨

本論文は、茶カテキンの脂肪分解作用と作用機序、さらに脂肪組織慢性炎症の病態形成における GIP シグナルの生理的機能に着目し、(1) 茶カテキンは抗肥満のみならず進行した肥満においても脂肪分解を促すことで肥満を改善するポテンシャルを有すること、(2) 脂肪組織慢性炎症やインスリン抵抗性をはじめとするメタボリックシンドロームの病態形成において、GIP/HIF-1 $\alpha$  シグナル経路が関与することを明らかにした。これらの研究成果は学術的にも大きな意義があるばかりでなく、新たな肥満・メタボリックシンドローム改善技術/改善薬や機能性食品などの開発の道を拓くもので、その功績は大きい。

令和 3 年 1 月 25 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士 (理学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。